

UNIVERSITÉ DE CAEN
FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1974

N°

171

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Madame DEWANNIEUX, née DESCHAMPS

née le 29 Mai 1948 à MONTAUBAN (82)

Présentée et soutenue publiquement le 18 OCT. 1974

Titre de la Thèse :

**A propos de deux cas
de Corticosurrénalomes malins**

Président : Monsieur A. VALLA, Professeur

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1974

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame DEWANNIEUX, née DESCHAMPS

née le 29 Mai 1948 à MONTAUBAN (82)

Présentée et soutenue publiquement le

Titre de la Thèse :

**A propos de deux cas
de Corticosurrénalomes malins**

Président : Monsieur A. VALLA, Professeur

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

N°

ANNEE 1974

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame DEWANNIEUX, née DESCHAMPS

née le 15 Mars 1945 à MONTAURAY (82)



Présentée et soutenue publiquement le

Titre de la Thèse :

A propos de deux cas
de Corticosurrénales malins

Président : Monsieur A. VALLA, Professeur

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

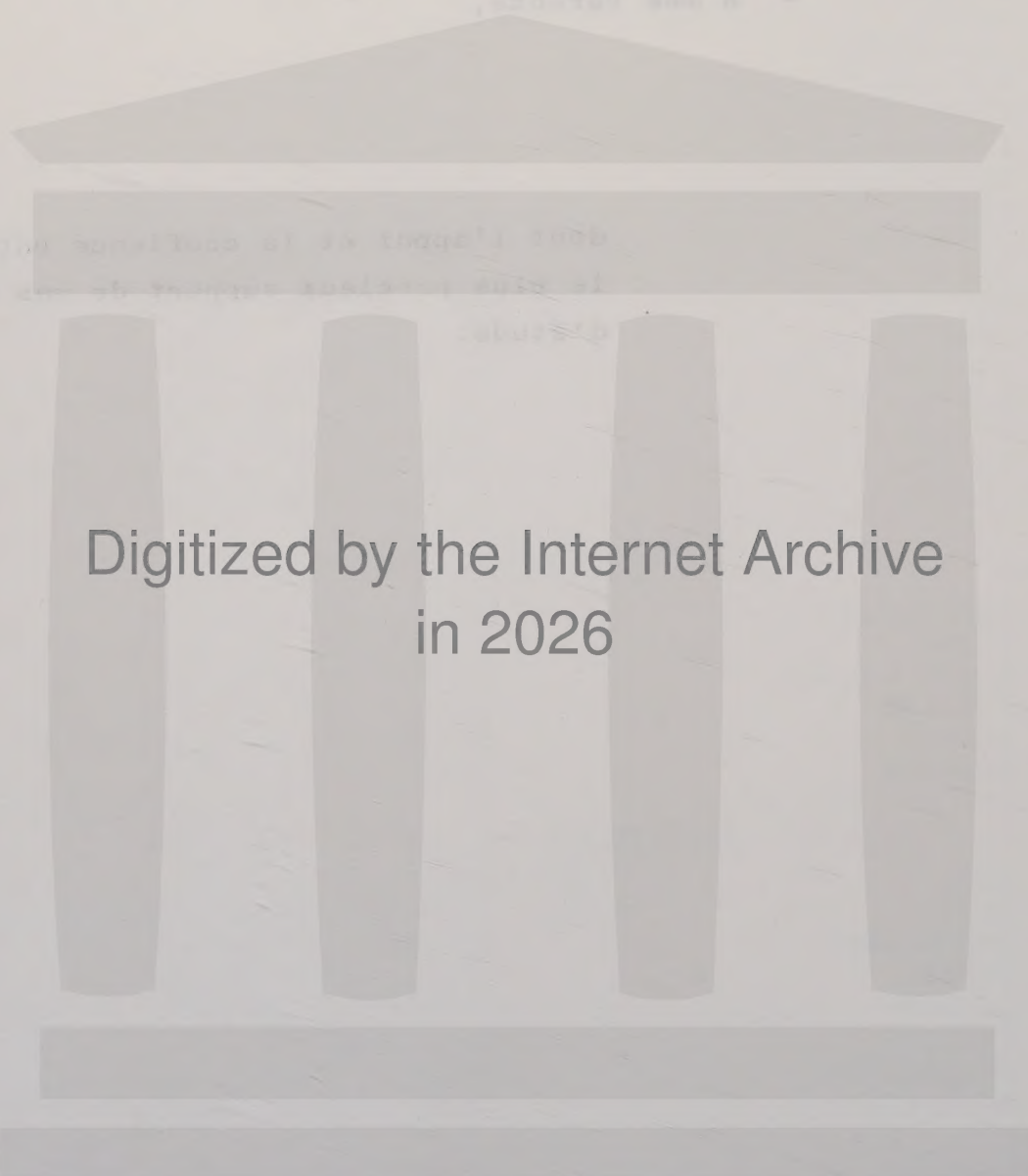
MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Melle.	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, Hématologie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

Je dédie ce travail :

- A mes Parents,

dont l'appui et la confiance ont été
le plus précieux support de mes années
d'étude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550813_0032

- A mon mari,

avec toute ma tendresse

- A Monsieur le Professeur André VALLA,

qui a bien voulu me donner le sujet de cette thèse, m'a aidée dans sa réalisation, et m'a fait l'honneur de la présider.

Pour cela, et pour tout ce qu'il a apporté à ma compréhension et à mon amour du métier de médecin, je le prie de bien vouloir accepter mes remerciements les plus sincères.

- A Monsieur le Professeur Agrégé BAZIN,
- A Monsieur le Professeur Agrégé LOYAU,
- A Monsieur le Professeur ROUSSELOT,

qui m'ont fait l'honneur d'être mes juges,
après m'avoir guidée de leurs conseils lors
de mes années d'études.

Je les prie de bien vouloir agréer l'expression de mon profond respect.

- A Madame le docteur BOREL
(Laboratoire d'anatomie pathologique de CAEN)
- A Monsieur le docteur DOUVIN
(Laboratoire d'anatomie pathologique de St.Antoine)

qui m'ont considérablement aidée à constituer
l'iconographie de cette thèse.

Je leur témoigne ici toute ma reconnaissance.

Je tiens à remercier particulièrement

M. le docteur DUMAS,
assistant des Hôpitaux,

et

M. le docteur VERWAERDE,
assistant des Hôpitaux,

pour l'aide et l'enseignement qu'ils m'ont
toujours prodigués.

A tous mes maîtres de la faculté de médecine de CAEN, en remerciement de l'enseignement qu'ils m'ont dispensé tout au long de mes études.

S O M M A I R E

I - OBSERVATIONS

- 1) - Mme B ...
- 2) - Mr. D ...

II - DONNEES GENERALES

- . Fréquence
- . Age
- . Sexe
- . Côté

III - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- 1) - Description → Macroscopique
→ Microscopique
- 2) - Discussion → Diagnostic différentiel anatomo-
pathologique
→ Rapports entre type histologique
et mode évolutif
→ Rapports entre caractères anatomo-
pathologique et fonction sécrétrice
éventuelle.

IV - SECRETION HORMONALE des CORTICOSURRENALOMES MALINS

- 1) - Carcinomes dits "sécrétants"
 - . Généralités
 - . Dosages hormonaux
 - cas particuliers des t. féminisantes
- 2) - Carcinomes dits "non sécrétants"
- 3) - En résumé

.../...

V - CLINIQUE

- 1) -Symptomatologie endocrinienne
 - . Cushing
 - . Virilisme
 - . Féminisation
 - . Autres signes.
- 2) -Symptomatologie tumorale
- 3) -Manifestations plus rares
 - . Hypokaliémie
 - . Hypoglycémie
 - . Résistance à l'insuline
 - . Polyglobulie ...

VI - ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

- 1) -Syndrome biologique
 - . Sécrétion hormonale
 - . Troubles de la régulation de la glycémie
 - . Examens biologiques standards
- 2) -Investigations Radio
 - . sans préparation
 - . L.B. - T.G.D.
 - . U.I.V. +++
 - . R.P.P.
 - . Artériographies +++
 - . Phlébographie
 - . Sonographie
- 3) -Chirurgie
- 4) -Anatomie Pathologique

VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- 1) - Si un syndrome endocrinien est associé à un syndrome tumoral : Adénome et carcinome.
- 2) - Si le syndrome endocrinien paraît isolé :
 - . adénome hypophysaire
 - . Hyperplasie surrénale
 - . T. des gonades
 - . Adénome et carcinome.
- 3) - Syndrome tumoral isolé :
 - . Elimination des t. non rétropéritonéales
 - . Siège cortico-surrénalien
 - . Caractère malin.

.../...

VIII - MODES de TRAITEMENT

- 1) - Chirurgie
cas particulier de la chirurgie des métastases
associées.
- 2) - Radiothérapie (?)
- 3) - Les Agents chimiques : l'op'DDD
Autres agents

IX - EVOLUTION

- 1) - Evolution clinique
- 2) - Mode d'évolution tumorale

X - CONCLUSION

Deux cas de corticosurrénalomes malins ont été observés dans le service de Messieurs les Professeurs LHIRONDEL et VALLA en 1970 et 1974.

A propos de cette affection rare, une revue de la littérature française et anglosaxonne correspondante a été effectuée. Elle rassemble surtout les articles les plus récents (parus entre janvier 1970 et avril 1974) - Pourtant, aucune étude bibliographique ne paraissait possible sans que soit fait appel à des travaux plus anciens, faisant référence pour ce sujet, tels ceux de LIPSETT (4) publiés en 1963, ceux de HUTTER et KAYOE (5) en 1965 ainsi que ceux de WALLACH et BROWN (19) en 1957.

Les caractères des corticosurrénalomes peuvent être ainsi brièvement résumés :

- Sur le plan anatomique, ils apparaissent macroscopiquement comme de volumineuses tumeurs encapsulées, volontiers adhérentes aux organes de voisinage qui peuvent être envahis, Microscopiquement, leur aspect n'est pas uniforme, tantôt anaplasiques, tantôt hautement différenciés, ils posent parfois dans ce dernier cas de difficiles problèmes de diagnostic avec les tumeurs bénignes.

La symptomatologie clinique n'est pas non plus constante. Si, souvent existent des manifestations endocriniennes de types variés (Cushing, Virilisme, Féminisation ...), celles-ci peuvent être très discrètes, voire absentes, le tableau se résumant alors en un syndrome tumoral apparemment isolé. Ceci avait entraîné la distinction entre deux types de tumeurs, les unes dites "secrétantes", les autres "non secrétantes".

L'intérêt et les limites de cette classification seront discutés en fonction de données biologiques récentes.

Les moyens d'arriver au diagnostic, sont, très schématiquement, de deux ordres :

.../...

- l'exploration endocrine classique, comportant tests dynamiques et tests statiques - L'élément de base en est le dosage des 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes urinaires.
- l'exploration radiologique, qui dans un premier temps identifie la tumeur rétro péritonéale, et, dans un second temps en reconnaît l'origine corticosurrénalienne - U.I.V., artériographie globale et sélective sont les examens essentiels à cette démarche.

Le corticosurrénalome dûment diagnostiqué, son traitement s'impose, l'évolution spontanée de la tumeur étant en effet fatale en quelques mois.

La chirurgie curatrice, lorsqu'elle est possible constitue sûrement la meilleure solution.

Lorsque l'extirpation chirurgicale satisfaisante de la tumeur n'a pu être effectuée, plus que la radiothérapie très contestée, c'est la chimiothérapie qui s'impose, l'op'DDD en constituant l'agent essentiel - celui-ci agit sur la masse tumorale elle-même, mais aussi et surtout sur les métastases qu'il peut faire totalement disparaître ; ses qualités sont pourtant limitées par d'inévitables effets latéraux. La chimiothérapie classique peut aussi être utilisée.

Cette revue générale effectuée, nous allons étudier de plus près chacun de ses aspects après avoir détaillé les observations de nos 2 malades.

- OBSERVATIONS -

1° observation :

Madame B - 29 ans, est adressée dans le Service en Septembre 1970 - Depuis un mois, la patiente se plaint d'une sensation "d'abdomen ballonné", en outre elle a grossi (1 ou 2 kg) et il vient d'apparaître un oedème des deux membres inférieurs ne cédant que partiellement au décubitus.

Elle découvre alors elle-même la présence d'une grosse masse dans son flanc gauche, ce qui l'amène à consulter.

L'interrogatoire met en évidence, par ailleurs, l'existence d'irrégularités menstruelles depuis deux ans (date de son dernier accouchement) et, depuis deux mois, une aménorrhée, ces troubles étant traités en ville par l'administration de progestatifs.

A l'examen :

- l'état général paraît bon ; l'appareil cardio-vasculaire est normal, la TA est à 12-8, les pouls périphériques sont tous perçus.
- la palpation des seins ne révèle aucune anomalie.
- l'appareil respiratoire, l'appareil digestif, l'appareil urinaire n'offrent rien à signaler.
- l'examen des aires ganglionnaires palpables ne trouve pas d'adénopathie.

Mais, la palpation de l'abdomen met en évidence, en effet, une volumineuse masse de l'hypocondre gauche, le bord inférieur est à hauteur de l'ombilic, le bord supérieur sous le rebord costal ; elle s'étend en dedans jusqu'à l'épigastre, en dehors elle atteint la ligne axillaire moyenne. De consistance ferme, sa surface est lisse avec pourtant quelques nodules plus durs.

Quoique cette masse donne le contact lombaire, on évoque sur

L'ensemble de ces résultats est donc dans les limites de la normale.

Signes radiologiques :

Le lavement baryté ne met en évidence aucune modification intrinsèque, mais une compression extrinsèque au niveau du versant transverse de l'angle gauche.

Le scintigramme rénal montre une projection basse du rein gauche, qui semble plutôt refoulé qu'amputé.

L'artériographie coeliaque ne peut qu'éliminer une étiologie vasculaire.

L'artère rénale gauche est étirée vers le bas.

Le temps urographique permet de confirmer le refoulement du rein gauche dont la morphologie ne semble pas modifiée.

Il existe un net retard de sécrétion gauche, mais la concentration reste suffisante pour apprécier les modifications du trajet de l'uretère dans son tiers supérieur.

Devant l'ensemble de ces résultats, le diagnostic de tumeur rétro-péritonéale est posé, son origine surrénalienne est suspectée et l'exploration chirurgicale décidée (Docteur NOCQUET).

Elle est pratiquée par voie de Barraya gauche.

C.R.O. :

"La masse est de la taille d'un ballon de rugby, solide, rétropéritonéale, très vascularisée, collant intimement au rein -

Tumeur surrénalienne ?

La libération est difficile, l'exérèse enlevant le rein gauche.

.../...

- splenectomie en raison d'une blessure au pôle postérieur."

L'histologie fait le diagnostic de cortico-surrénalome malin.

En voici le compte rendu (Dr. ROUSSELOT) - "La tumeur mesure 20 cm sur 10 cm, elle se développe à partir de la surrénale qui est encore reconnaissable - Histologiquement, elle est constituée par de volumineux éléments polygonaux présentant de nombreuses atypies nucléaires et d'assez nombreuses mitoses.

Le cytoplasme de certaines cellules est finement vacuolaire, ailleurs il est homogène, légèrement acidophile. La tumeur présente de nombreux foyers nécrotiques. La rate pèse 265 g elle ne présente pas d'altérations histologiques notables.

Le rein pèse 155 g - histologiquement, il n'est pas envahi par la tumeur. Par contre, il présente de nombreux infarctus de petite et moyenne taille occupant une partie du cortex. A la base de ces infarctus, les petits vaisseaux présentent des lésions d'endartérite sténosante intense dont l'étiologie n'apparaît pas histologiquement. Dans les zones sans infarctus, les vaisseaux sont de structure normale".

Les suites opératoires sont compliquées par l'infection de la cavité sous-péritonéale. Mais, deux mois après son admission, la malade peut quitter le service dans un état à peu près satisfaisant. Après discussion d'une cobaltothérapie complémentaire, aucun traitement particulier ne peut être prescrit alors, en raison de la suppuration de la loge rénale

Un an plus tard (janvier 1972), la malade revient dans le service car sont apparus des oedèmes des membres inférieurs et un ictère.

Ce dernier, d'apparition progressive, sans signe d'accompagnement paraît très vraisemblablement répondre à l'obstruction de la voie biliaire principale.

A l'examen, on palpe un gros foie, bosselé, dur, comblant le creux épigastrique, atteignant la ligne ombilicale. Il existe entre autre une circulation latérothoracique sûrement en rapport avec une compression de la veine cave rétrohépatique

.../...

Le scintigramme hépatique met en évidence une énorme lacune centrale, de 14 cm de large sur 10 cm de haut, le diagnostic de métastase hépatique est évident. Quant aux examens biologiques, ils montrent en particulier :

- . une urée sanguine à 0,60 g
- . une protéinurie à 0,55 g/24 h
- . les lipides totaux à 35 g
- . les triglycérides à 5 g
- . le cholestérol total : 9,26 g
- estérifié : 5,66 g
- Rapport $\frac{E}{T}$ = 0,61
- . les protéines totales : supérieures à 80 g
- . ionogramme : sodium : 130 mg
- potassium : 2,8 mg
- chlore : 88 mg
- . glycémie : 0,85 g
- . ionurie (24 h) : urée : 13 g
- sodium: 3 mg
- potassium 12 mg
- chlore: 2 mg.

Le résultat de ces examens, en particulier l'association hyperlipémie - albuminurie font discuter un syndrome néphrotique peut être par thrombose de la veine rénale (mais sans confirmation).

Un traitement purement palliatif est alors entrepris, associant en particulier chimiothérapie par le fluorouracile et radiothérapie dans un but de décompression.

Cette thérapeutique n'apporte aucune amélioration et la malade quitte le service. Elle devait décéder quelques semaines plus tard à son domicile sans qu'aucune vérification anatomique soit possible.

En résumé : chez une femme de 29 ans, il a été découvert un corticosurrénalome malin. Le diagnostic a été établi devant une tumeur dont le siège rétropéritonéal a été affirmé par

les examens complémentaires et devant l'association à cette tumeur de petits signes endocriniens (aménorrhée). Le diagnostic a été confirmé après exérèse de la tumeur par l'examen anatomopathologique.

A partir de la constatation des premiers symptômes la malade n'a bénéficié que d'une survie d'un an et demi.

2° observation :

D - H -, patient de 28 ans est adressé dans le service en mars 1974. Il se plaint d'asthénie depuis 3 mois, accompagnée d'un amaigrissement discret (2 kg) et de quelques lombalgies, en même temps, serait apparue une induration douloureuse des seins, regressant partiellement puis réapparaissant à gauche - sans autre modification morphologique, en particulier pas de signe de Cushing.

Par ailleurs, depuis plusieurs années avait été constatée une glycosurie intermittente, évoquant un diabète latent, et, 5 ans auparavant, un acné des deux épaules.

A l'examen, l'état général est satisfaisant, la T.A. est à 15-10.

On palpe une masse au niveau de l'aréole gauche -(de 1 cm de diamètre), ainsi qu'une adénopathie axillaire gauche.

Surtout, on a la surprise de découvrir une énorme masse de l'hypocondre droit, donnant le contact lombaire, s'accompagnant d'une importante circulation collatérale basothoracique et évoquant d'emblée une obstruction ou une compression de la veine cave inférieure. Ses dimensions, déterminées à partir du calque sont de : 25 cm de hauteur maxima (à l'appendice xyphoïde) sur 25 cm dans sa plus grande largeur.

Il n'y a pas de souffle abdominal audible.

Il n'existe ni ictère, ni splénomégalie, ni ascite, ni oedème des membres inférieurs.

Les examens biologiques alors pratiqués ont les résultats suivants :

N.F.	:	GR	4 500 000	
		GB	5 600	$\left\{ \begin{array}{l} N = 57 \\ E = 2 \\ L = 35 + 6 \end{array} \right.$
		Hématocrite	37	
		Hémoglobine	13,7	

.../...

TP	:	100 %	
Glycémie	:	0,85 g	
Δ faeto protéine:		⊖	
Aldolase	:	0,12	
Phosphatase alcalines	:	2,5	
SGOT	:	15	
SGPT	:	7	
Electrophorèse	:	Protides	: 69
		Albumine	: 62
		Δ ₁ :	4
		Δ ₂ :	8,5
		β:	12
		γ:	13
		A/G	= 1,63
B.S.P.	:	5' = 33 mg	
		10' = 14 mg	
		15' = 7,5 mg	
		Clearance	: 0,136

L'ensemble de ces chiffres étant dans les limites de la normale.

Radiographie :

Les examens radiologiques sans préparation ne permettent pas de constater de surélévation de la coupole diaphragmatique droite ; mais l'U.I.V. montre un rein droit refoulé de plusieurs cm en bas et en-dedans, dont les cavités pyélocalielles sont pourtant normales.

La scintigraphie hépatique est difficile à interpréter : l'image scintigraphique est augmentée de surface, et est amputée, sur son bord droit, par une vaste lacune mesurant : 12 cm x 8 cm.

On discute à son propos soit d'une image tumorale, soit d'un refoulement du foie par une masse extra-hépatique. Les examens alors pratiqués vont étayer cette dernière hypothèse : " La péritonéoscopie montre un foie semblant énorme, mais non déformé. En particulier, a pu être vérifiée par la vue, l'impression d'une grosse tumeur arrondie du flanc que

.../...

donnait la palpation.

Il n'a pas été pratiqué de biopsie".

L'artériographie du tronc coeliaque et mésentérique supérieur montre dans l'hypocondre droit une zone peu vasculaire mais où se situe un peloton d'artères irrégulières, d'aspect néoplasique alimenté par une branche issue de l'aorte. Ni l'artère hépatique, ni la mésentérique, ni apparemment l'artère rénale ne participent à cette vascularisation.

Surtout, la cavographie confirme le diagnostic de tumeur rétropéritonéale montrant un extraordinaire refoulement en avant de la veine cave inférieure ; celle-ci est d'aspect biconcave témoignant donc d'un refoulement ou d'un envahissement.

Au total, il existe chez ce malade jeune, associée à une discrète altération de l'état général, une volumineuse tumeur rétropéritonéale ainsi que des éléments à note endocrinienne : un aspect général gynoïde, une gynécomastie, peut être ses antécédents d'acné, une hypertension artérielle modérée, une glycosurie intermittente.

Le groupement de ces deux ordres de faits permet d'évoquer le diagnostic de corticosurrénalome.

Le dosage des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes urinaires (Laboratoire de Monsieur DROSDOVSKY) le confirme alors :

. 17 céto	: 220 mg/24 h	puis quelques jours après	197 mg/24 h
. 17 OH	: 96 mg/24 h	-	69 mg/24 h.

Ces dosages seront répétés à PARIS (Service du Professeur JOYLE) avec l'obtention des chiffres suivants :

. 17 céto	: 130 mg/24 h
. 17 OH	: 140 mg/24 h

La cortisolémie elle, est dans les limites de la normale (17 mg pour 100 ml de plasma (N : 20 $\pm$ 5) ainsi que les V - M - A (6 mg/24 h).

.../...

Le malade est adressé au Professeur HUGUET dans le service du Professeur LOYGUE à St. Antoine, qui l'opère le 20 MARS 1974.

Compte rendu opératoire :

" Thoraco Phréno lapérotomie droite, le long de la 7ème côte. La tumeur siège dans la région péritonéale et abaisse le rein droit. Elle est extrêmement volumineuse et soulève en avant le lobe droit du foie, qui est très mince, aplati en galette.

La tumeur est blanchâtre par endroit, de consistance dure et surtout sillonnée de très grosses veines. Elle soulève en avant la veine cave inférieure et déborde de 5 cm sur son flanc gauche.

Vers le haut, la tumeur s'étend jusqu'à l'orifice diaphragmatique de la V.C.I. et déborde de ce vaisseau également sur la gauche.

Il n'y a pas d'adénopathie perceptible, mais on découvre plusieurs métastases hépatiques de 2 à 3 cm et également 4 noyaux d'à peu près la même taille dans les deux segments latéraux du lobe gauche, avec de petites granulations également de nature métastatique très probable. Il n'y a pas de carcinose péritonéale. Il existe des signes d'hypertension portale indiscutables avec une rate très congestionnée et des veines splanchniques dilatées.

On commence par disséquer le duodénum qui est refoulé en dedans - La veine cave inférieure est libre, non thrombosée, mais adhérente à la tumeur.

Le clivage entre le foie et la partie rétrohépatique de la tumeur ouvre les lacs veineux très volumineux. L'exérèse ne serait possible qu'en réséquant la veine cave inférieure jusqu'à l'orifice diaphragmatique, au prix d'un énorme risque vital. On se contente de biopser la tumeur et de réséquer une métastase située au bord antérieur du lobe droit."

Compte rendu Anatomo pathologique (Docteur DOUVIN-St.Antoine)

" Le prélèvement assez volumineux, intéresse une prolifération tumorale dont l'architecture apparaît d'emblée endocrinoïde avec la présence de nombreux aspects périthéliaux. Elle est composée de travées plus ou moins larges, d'éléments cellulaires de taille variable. Le plus souvent, il s'agit de cellules de petite taille à cytoplasme basophile. Sur ce fond cellulaire se détachent des éléments beaucoup plus volumineux pourvus de noyaux polyploïdes et d'un cytoplasme soit éosinophile, soit clarifié.

D'autres éléments comportent de petites vacuoles intracytoplasmiques qui leur confèrent un aspect spongiocytaire. Les mitoses sont abondantes et généralement typiques. Il existe enfin quelques petits foyers nécrotiques.

A l'extrémité du prélèvement de larges cloisons scléreuses non inflammatoires lobulent cette masse tumorale".

Cet aspect est en faveur d'un corticosurrénalome malin, et, l'examen de la biopsie hépatique affirme lui, la présence de métastases :

" Le parenchyme hépatique est mutilé par la présence d'une volumineuse masse polylobée qui apparaît plus ou moins bien limitée par une ébauche de capsule fibreuse. Cette prolifération reprend les caractères sus-décrits à l'exception des foyers de polyploïdie nucléaire. Les foyers nécrotiques sont aussi nettement plus fréquents à son niveau.

En certaines zones, cette prolifération tumorale est intimement imbriquée avec les hépatocytes. Le parenchyme de voisinage garde une architecture lobulaire sensiblement normale et présente des signes de souffrance cellulaire assez importants".

jours
Huit/après l'intervention, le malade décède dans un contexte septicémique avec choc.

En résumé : chez un homme de 28 ans a été découvert un corticosurrénalome malin.

L'association d'un syndrome tumoral et d'éléments à note endocrine (gynécomastie) a permis d'évoquer le diagnostic. Celui-ci a été corroboré par l'augmentation considérable du taux des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes urinaires.

L'exploration chirurgicale et l'examen anatomo pathologique des prélèvements ont confirmé le diagnostic.

Après avoir détaillé ces deux observations, va être tentée une étude plus systématique des corticosurrénalomes malins de l'adulte, laissant de côté les problèmes plus particuliers des formes pédiatriques.

- DONNEES GENERALES -

Les corticosurrénales malins sont l'un des plus rares cancers humains, responsables de moins de 0,2 % de la mortalité globale par cancer (STEINER).

AGE de SURVENUE -

Ils peuvent survenir à tout âge, de quelques mois à plus de 70 ans, mais le plus souvent, ils s'observent entre 20 et 50 ans.

Sur une étude statistique de 138 cas, HUTTER détermine l'âge moyen de survenue à 40 ans, sachant qu'il apparaît en règle plus tôt chez la femme (38 ans) que chez l'homme (45 ans)
[HUVOS (6)]

SEXE -

Les corticosurrénales malins, dans leur ensemble, sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme. En effet, dans les séries respectives de RAPPAPORT sur 186 malades, 72 % étaient des femmes,

de LIPSETT sur 38 cas,

60 % de femmes

et enfin

de HUTTER où 68 % des 135 mala-

des observés étaient des femmes.

- Lorsque la maladie appartient au cadre des formes dites "secrétantes", la proportion des femmes atteintes est encore supérieure : 88 cas sur 103 observés. Il existe pourtant une exception à cette règle, elle concerne les rarissimes tumeurs féminisantes (60 cas publiés) qui, chez l'adulte, ne se manifestent que chez l'homme (cas de notre 2ème observation).

D'après VAGUE (20) même les dosages systématiques des phénols stéroïdes urinaires chez les femmes atteintes de corticosurrénales malin, n'auraient jamais pu mettre en évidence,

chez elles, ce type de sécrétion en excès ; ceci semblant bien prouver que ce serait une forme purement masculine.

- Enfin, dans les formes dites non secrétantes, la fréquence de l'affection est relativement plus élevée chez l'homme que chez la femme (79 hommes atteints pour 54 femmes dans une série de 133 cas reprise par LEWINSKY (31)).

SIEGE de la TUMEUR -

Classiquement la tumeur est plus fréquente à droite : ceci a été noté dans 24 cas sur 38 par LIPSETT (4), 22 sur 34 par HUVOS, 10 sur 18 par BENETT, soit un pourcentage d'environ 62 % sur ces chiffres.

Ceci diffère sensiblement du pourcentage de 51 % observé par HUTTER sur une série de 122 malades et de celui de 34 % de tumeurs droites répertoriées par LEWINSKY sur 89 cas.

Une des tumeurs que nous rapportons est à gauche (observation n° 1) l'autre à droite (n° 2).

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

Tous les corticosurrénalomes malins, qu'ils s'accompagnent ou non de signes endocriniens, ont en commun un certain nombre de caractères, rapportés de façon concordante par tous les auteurs, ces mêmes traits se retrouvent aussi dans nos deux observations.

Dans un premier temps vont être décrits les caractères anatomo pathologiques de la tumeur, dans un second temps seront discutés :

- . le diagnostic différentiel histologique
- . les rapports éventuels entre le type histologique de la tumeur et l'évolution de la maladie.
- . et enfin, la possibilité de relation entre le type histologique et le caractère sécrétant ou non de la tumeur.

DESCRIPTION -

- Macroscopie :

Il s'agit presque toujours de tumeurs volumineuses dont le poids s'échelonne de quelques centaines de grammes à plus de 7 kg. La tumeur moyenne type pèse en fait environ 1 kg.

De forme arrondie ou ovoïde, de consistance lisse, ferme, mais parfois pseudo kystique, ces tumeurs sont de coloration gris jaunâtre, recouvertes d'une épaisse capsule. Cette dernière est parfois envahie par la tumeur qui signe alors classiquement sa malignité, notion pourtant mise en doute par LEWINSKY (31). D'après celui-ci, l'envahissement de la capsule pourrait aussi bien être observé dans les formes bénignes que malignes.

L'envahissement tumoral peut s'étendre aux organes du voisinage [7 % des cas pour HUVOS (6)] : veine et artère rénale, veine cave inférieure, système lymphatique, dia-

phragme, rein parfois aussi aux viscères intrapéritoneaux.

La coloration gris jaunâtre de la tumeur est ponctuée de plages hémorragiques et de zones nécrosées. Des calcifications peuvent aussi être observées.

La surface de la capsule est sillonnée de vaisseaux dilatés, parfois aussi envahis par la tumeur.

A la coupe est retrouvé le plus souvent un aspect pseudo lobulaire, parfois au contraire, homogène de coloration grisâtre, avec toujours des zones d'hémorragie et de nécrose.

- Microscopie :

L'image microscopique varie d'un cas à l'autre et au sein de la même tumeur. Le corticosurrénalome malin est en effet caractérisé par son polymorphisme cellulaire.

Les cellules sont disposées en travées ou en nappes, parfois groupées en lobules, séparés les uns des autres par de minces bandes fibreuses.

De grandes cellules polyédriques ou rondes, au cytoplasme abondant et spumeux, au noyau riche en chromatine, qui rappellent les cellules de la couche fasciculée normale, peuvent voisiner avec des cellules de petite taille, au cytoplasme peu visible caractéristiques d'une tumeur anaplasique.

Dans notre 1^o observation, la tumeur était constituée de volumineuses cellules polygonales, présentant atypies nucléaires et nombreuses mitoses, avec un cytoplasme tantôt vacuolaire, tantôt homogène, légèrement acidophile.

Dans notre 2^{ème} observation, à l'inverse, la tumeur était surtout constituée de cellules de petites tailles à cytoplasme basophile, parmi lesquelles on reconnaissait pourtant des éléments beaucoup plus volumineux, pourvus de noyaux polyploïdes, et d'un cytoplasme soit eosinophile soit clarifié.

L'un ou l'autre type cellulaire peut prédominer, voire exister seul, posant alors parfois dans les formes différenciées

un difficile problème de diagnostic.

Mitoses atypiques et atypies nucléaires sont en tous cas fréquemment observées ainsi que des cellules géantes multinuclées.

La valeur diagnostique d'éventuelles cellules à inclusions lipidiques ne semble pouvoir être tranchée.

Enfin, microscopiquement, sont souvent mises en évidence des zones d'envahissement capsulaire et/ ou vasculaire avec embolies des cellules tumorales. On l'a vu, si celles-ci sont quasi pathognomoniques de malignité pour les auteurs classiques, elles sont discutées par d'autres.

Les métastases présentent le même aspect macro et microscopique que la tumeur initiale comme on l'a noté dans notre 2° observation.

Le plus souvent hépatiques (60 % des cas) et pulmonaires, (40 %), elles peuvent, en fait, atteindre presque tous les organes :

Les ganglions abdominaux (40 %), le péritoine (12 %), la surrénale opposée (12 %), le squelette (8 %), l'intestin (8 %).

Des métastases, splénique, thyroïdienne, ovarienne, myocardique, pharyngienne, cutanée, ont été décrites, par contre les localisations cérébrales semblent rarissimes (HUVOS -(6)

La surrénale opposée, peut, certes, être normale, mais le volume de la masse sécrétante tumorale rend souvent compte de son atrophie. Elle peut aussi être tumorale, qu'il s'agisse d'un adénome associé, d'une métastase, on l'a vu, ou d'un double corticosurrénalome. Ceci rend compte d'une part, des indispensables précautions et préparations pré et post-opératoires, et d'autre part, d'un abord chirurgical permettant le contrôle des deux surrénales.

DISCUSSION -

→ Dans un 1° temps, se discute le diagnostic différentiel anatomopathologique.

+ Parfois, le diagnostic de carcinome est évident, qu'il existe :

- . des métastases,
- . un envahissement tumoral de la capsule, des vaisseaux et des organes de voisinage.
- . ou que la tumeur soit de type anaplasique.

+ A l'inverse, dans les formes très différenciées, si aucun de ces éléments n'existe, le diagnostic différentiel peut, non seulement se poser, mais aussi ne pouvoir être histologiquement tranché, les monstruosité cellulaires et nucléaires étant en particulier observées dans les carcinomes comme dans les adénomes.

C'est ici que peuvent intervenir des éléments d'appoint, comme la taille de la masse tumorale, d'autant plus suspecte qu'elle est volumineuse, et le type éventuel de sécrétion stéroïde, nous y reviendrons.

A noter ici, le cas particulier des tumeurs féminisantes qui, pour WALLACH et VAGUE (20) semblent être douées dans leur immense majorité de malignité. La sécrétion de quantité importante d'oestrogène, virtuellement absente à l'état normal, traduisant alors un dérèglement de la fonction cellulaire en rapport avec un processus malin.

A signaler dans le cadre de ce chapitre consacré au diagnostic différentiel, un cas particulier rapporté par MÜLLER (1) d'une tumeur située dans la loge surrénalienne infiltrant le rein, l'estomac, le pancréas, le hile de la rate.

Histologiquement composée de cellules claires, infiltrant le parenchyme rénal, cette tumeur a fait discuter le diagnostic macro et microscopique d'hypernéphrome.

→ Le deuxième point de discussion concerne les rapports entre le type histologique de la tumeur et son mode évolutif. Il semble que l'évolution postopératoire de la maladie est d'autant meilleure que le degré de polymorphisme cellulaire est plus réduit et la présence de zones anaplasiques est plus rare (11).

.../...

- Enfin, on doit discuter l'existence d'une relation entre les caractères anatomo-pathologiques de la tumeur et la fonction sécrétante ou non de celle-ci.

En histologie conventionnelle, il est en fait impossible de déterminer si la tumeur est sécrétante ou non, et si elle l'est de reconnaître quel type d'hormones elle produit. Ces derniers points ont été en particulier établis par SYMINGTON (1) et notés à nouveau par VAGUE (20) et HUVOS (6).

Ceci conduit à étudier la sécrétion hormonale des cortico-surrénales malins, quand elle existe, afin de voir si à défaut d'une distinction histologique, une classification biologique est possible.

SECRETIONS HORMONALES DES CORTICOSURRENALOMES MALINS

L'étude des corticosurrénales malins avait entraîné, à priori, la distinction entre tumeurs sécrétantes et tumeurs non sécrétantes, en fonction de l'existence ou non de signes cliniques endocriniens.

Plus récemment, en 1962 LIPSETT (4) définit comme tumeur sécrétante, celle où des investigations biochimiques peuvent faire la preuve d'une augmentation de la sécrétion stéroïde, et, ce qu'il existe ou non des signes cliniques endocriniens. Les tumeurs "sécrétantes" ainsi définies sont beaucoup moins rares que les "non sécrétantes", dans la proportion d'environ 4 pour 1 selon une revue des cas publiés (8).

- Carcinomes sécrétants :

Si les types d'hormonogénèse par le tissu néoplasique se sont révélés nombreux, nous le reverrons, les tumeurs à sécrétion glucocorticoïde et androgénique sont en fait de très loin les plus fréquentes (LIPSETT). Ce dernier point rend compte de la fréquence des manifestations cliniques bien visibles chez la femme, et de la difficulté du diagnostic clinique chez l'homme.

Classiquement, quelle que soit sa nature, cette sécrétion hormonale n'est influencée ni par l'administration d'A.C.T.H. ni par celle de Dexaméthasone. Parfois, cependant des réponses à la stimulation par l'A.C.T.H. ont été enregistrées chez des malades présentant un carcinome [6 cas 38 de LIPSETT (4)], ce qui rend alors très difficile la distinction avec un adénome. Une étude plus générale a établi qu'en fait 5 à 15 % des carcinomes répondent à la stimulation par l'A.C.T.H. (22). Quoiqu'entaché aussi de cas d'exception, le test à la dexaméthasone semblerait plus fidèle (4).

On doit constater aussi qu'il n'existe pas de parallélisme direct entre le taux des stéroïdes urinaires et l'inten-

.../...

sité du syndrome clinique endocrinien. En particulier, on a parfois la surprise de constater une énorme augmentation du taux des dérivés hormonaux contrastant avec la discrétion, voire l'absence, de signes cliniques correspondants. Sans doute peut-on penser que le tableau clinique n'a pas le temps de se constituer en cas de tumeur à évolution rapide.

- Dosages hormonaux :

En pratique dans les corticosurrénalomes malins, et quel que soit le type de la sécrétion hormonale, c'est l'excrétion urinaire des 17 corticostéroïdes qui est surtout augmentée, ceux-ci répondant au catabolisme des hormones androgéniques et non androgéniques.

Les taux constatés peuvent atteindre 1 g/24 h mais sont en moyenne de 50 à 200 mg/24 h. L'augmentation des 17 hydroxystéroïdes est souvent plus modérée, ce qui est un bon signe en faveur de la malignité tumorale, nous le reverrons

[(4), (5), (6), (9)].

Par ailleurs, il est à noter que des substances autres que le cortisol et ses dérivés se réduisent en 17 OH stéroïdes urinaires. L'augmentation de ces derniers ne correspond donc pas toujours à un syndrome de Cushing et, a parfois été constatée, alors que la cortisolémie était normale (4).

Dans notre observation de D., ceci en particulier a été noté, alors que des dosages répétés des 17 céto et 17 OH stéroïdes étaient respectivement à CAEN de 220 mg/24 h et 69 mg/24 h puis de 197 mg et 69 mg et à PARIS de : 130 mg et 140 mg.

La cortisolémie était de : 17,5 mg pour 100 ml de plasma.

Associés à cette augmentation constante des 17 céto stéroïdes urinaires, d'autres dérivés peuvent être retrouvés dans les urines, et cela en fonction du type d'hormogénèse réalisée par le tissu néoplasique - MILEAU et DRAFTA (21) recensent quatre grands types d'élaboration tumorale :

- . stéroïdogénèse presque complète de tous les stéroïdes.
- . stéroïdogénèse avec prépondérance des glucocorticoïdes et des androgènes, cas le plus fréquent.
- . stéroïdogénèse avec sécrétion prépondérante des minéralocorticoïdes et des oestrogènes.
- . stéroïdogénèse avec sécrétion prépondérante des androgènes.

En raison du nombre des différents métabolites possibles, outre les 17 cétostéroïdes urinaires, les auteurs soulignent l'intérêt pour le diagnostic du dosage de sulfate de Δ_5 pregnanetriol, du sulfate de déhydroépiandostérone (D.H.A.) et du glucuronide de testostérone.

- Carcinome féminisant :

Une de nos deux observations concernant un corticosurrénalome malin féminisant, nous reprenons ici plus en détail l'étude de la sécrétion hormonale dans ce cas particulier. Une publication de GABRILOVE (26) à propos d'un carcinome féminisant chez un homme relate la normalité de l'excrétion urinaire de testostérone, en dépit d'une féminisation marquée, accompagnée d'une atrophie testiculaire. Il en conclut que plus que la valeur absolue des dosages hormonaux, c'est le rapport oestrogènes/androgènes qui rend le mieux compte des modifications biologiques dans ce cas.

A propos de cette même observation, GABRILOVE a pu mettre en évidence grâce à l'utilisation de substances marquées, le pourcentage anormalement élevé de transformation de testostérone et d'androsténédione en oestrogènes (respectivement 8 et 15 fois supérieur à la normale). Il lui paraît vraisemblable d'attribuer à la tumeur la capacité de transformer ces précurseurs en dérivés oestrogéniques ; ce qui concorde avec les travaux d'AXELROD (30). En effet, une étude effectuée à propos d'un cas de corticosurrénalome féminisant permit in

.../...

vitro la mise en évidence dans le tissu tumoral d'un système aromatisant capable de former de l'oestrone, ce que aucun autre tissu surrénalien anormal n'avait été capable de faire dans les mêmes conditions expérimentales.

Si le résultat du dosage des 17 ceto et 17 OH stéroïdes ne se distingue pas de celui rencontré dans les autres types de corticosurrénalomes sécrétants, en revanche l'excrétion urinaire d'oestrogènes des 24 heures mesurée par l'effet sur le colpogramme de la souris (test d'ALLEN-DORSY) est presque toujours très élevée, allant jusqu'à 5000 U/ 24h avec une moyenne de 2 000 U.

Les phénolstéroïdes totaux sont également très élevés, le taux moyen étant de 1000 μ g/24 heures. Quand la séparation chromatographique des stéroïdes urinaires est pratiquée, elle montre une formule le plus souvent semblable à celle du sujet normal : prédominance de l'oestriol sur l'oestrone et encore plus sur l'oestradiol.

Le taux de pregnandiol urinaire n'est par contre que rarement élevé.

Le spermogramme (étudié par SOHAL et GABRILOVE) montre toujours à un dosage variable, une oligoasthénotérato-spermie plus ou moins améliorée par l'exérèse de la tumeur. Les lésions histologiques des testicules sont très variables, allant des limites de la normale à l'atrophie tubulaire.

Au total, l'étude de la sécrétion des corticosurrénalomes malins est dominée par l'étude des 17 cetostéroïdes urinaires complétée selon les cas, de dosages plus spécifiques.

- Carcinomes "non sécrétants"

Se définissant donc pour LIPSETT par l'absence, bien sûr, de signes endocriniens et de sécrétion hormonale. Pourtant dans ce cadre, il a parfois pu être mis en évidence dans l'urine des malades de grandes quantités de Δ 5 pregnénediol

.../...

et pregnanediol en dehors de toute augmentation du taux des 17 ceto et 17 OH stéroïdes (FUKUSHIMA et GALLAGHER). Pour ces auteurs, ceci prouve que les cellules tumorales sont capables de réaliser la première étape de la synthèse des corticostéroïdes, c'est-à-dire la transformation du cholestérol en pregnenolone.

Les travaux de FENK ont également mis en évidence dans les urines, des métabolites de la pregnenolone hydroxylés en 16. Ce dernier type de métabolites a aussi été observé par LEWINSKY chez deux malades (31) ainsi que par LIPSETT (4) et SYMINGTON (1). A partir de ces faits, SYMINGTON a émis l'hypothèse suivante : les tumeurs dites "non sécrétantes" élaborent en fait des stéroïdes hormonaux inactifs et ce vraisemblablement en raison d'un blocage enzymatique dès les premières étapes de la synthèse. Il propose donc de remplacer le terme de "tumeur non sécrétante" par celui de "tumeur biologiquement inactive". Cette notion récente efface en partie l'opposition classique entre tumeur sécrétante et non sécrétante ; elle offre en effet aux corticosurrénales malins un cadre plus homogène dans lequel les tumeurs ne se distinguent les unes des autres que selon l'élaboration plus ou moins poussée de la substance qu'elles secrètent.

- En résumé :

Lorsque la tumeur est biologiquement active, l'intérêt pratique du dosage des stéroïdes urinaires est multiple. D'abord et nous y reviendrons, les dosages respectifs des 17 ceto et 17 OH peuvent aider au diagnostic différentiel entre adénome et carcinome.

Surtout, la surveillance du taux des stéroïdes urinaires après le traitement permet d'abord de juger de la qualité de celui-ci, ensuite de dépister une récurrence ou une métastase précoce [(16), (11)].

En effet, après l'ablation d'un corticosurrénalome biologiquement actif, si l'intervention a pu être curative, on cons-

rate le retour à la normale de l'excrétion urinaire des 17 céto et 17 OH stéroïdes. Toute nouvelle augmentation de ce taux dans les mois suivants signent la reprise du processus évolutif.

CLINIQUE

Les formes cliniques des corticosurrénales malins sont multiples, allant du grand syndrome endocrinien associé ou non à un syndrome tumoral, au syndrome tumoral isolé, voire à la seule constatation d'une métastase révélatrice.

Nous allons passer en revue, successivement et très schématiquement les différents aspects cliniques possibles.

→ Symptomatologie endocrinienne

En répertoriant les cas cités dans la littérature, les manifestations cliniques les plus fréquentes du corticosurrénalome malin sont :

- un syndrome de Cushing qui dans les observations reprises par LIPSETT, BENETT, HUVOS, MÜLLER (4), (6), (9), (11) est retrouvé 123 fois sur 242 cas de corticosurrénalome malin, soit un pourcentage de 50 % environ.
- un syndrome de virilisation, ou, chez l'enfant, de puberté précoce. Ce syndrome de virilisation est établi sur l'existence d'un ou plusieurs des critères suivants :
 - apparition de golfes temporaux chez la femme, et de calvitie chez l'homme.
 - apparition d'une pilosité faciale féminine
 - modification de la voix qui devient plus grave
 - modification de la répartition musculaire et grasseuse chez la femme.
 - hypertrophie du clitoris.

Sur les 242 cas de la série vue plus haut, 23 cas entrent dans le cadre, soit 9 % environ.

Un syndrome de Cushing dépourvu de signes de virilisation a été constaté chez deux malades sur 18 de BENETT, et 5 malades sur 38 de LIPSETT ; il n'a pas été individualisé dans les autres séries.

- Les corticosurrénalomes malins féminisants sont, nous l'avons déjà vu, beaucoup plus rares. L'une de nos deux observations rentre pourtant dans ce cadre, ce qui nous amène à le développer plus particulièrement ici.

Dans la revue de la littérature mondiale de ces cas, datée de 1970, J. VAGUE ne retrouve que 58 à 60 observations depuis la première rapportée par BITTUF en 1919 (20). Une seule autre observation aurait été publiée après la parution de cet article (AXELROD (32)).

Les symptômes cliniques associent gynécomastie, dévirilisation, tumeur. Dans les 60 observations publiées, et dans la nôtre, la gynécomastie est constamment observée, constituant souvent le signe d'appel. Elle est en règle bilatérale, de dimensions variables (4 à 10 centimètres de diamètre) ; dans notre observation, d'abord bilatérale, elle a ensuite regressé pour devenir unilatérale. Elle peut être accompagnée d'une pigmentation des mamelons, voire d'une saillie des tubercules de Morgagni exceptionnellement de galactorrhée ou de sécrétion aqueuse.

La dévilirisation se traduit par la diminution du désir sexuel et des érections (30 cas sur les 41 où l'interrogatoire a été pratiqué), l'hypotrophie testiculaire - (41 cas sur les 48 où l'examen a été rapporté) ; des modifications du morphotype masculin ou féminin ont souvent été constatées.

Enfin, à ces deux ordres de signes essentiels, s'ajoute un syndrome tumoral classique que nous reverrons.

- D'autres signes cliniques plus frustes, de type endocrinien, isolés ou diversement associés à d'autres symptômes sont aussi souvent observés :

.../...

- . Hypertension artérielle (13 fois sur 60) ;
[notre 2° malade D avait une tension artérielle dont le minima (10) était à la limite supérieure de la normale].
- . Diabète latent découvert une ou plusieurs années avant l'apparition du premier symptôme, rapporté dans la littérature (6 cas sur 60) ainsi que dans notre observation.

→ Un syndrome tumoral est fréquemment observé 44 % des cas (4) - qu'il soit isolé dans les formes dites classiquement "non secrétantes", ou associé à un syndrome endocrinien, ce qui est le plus fréquent.

Ce syndrome tumoral se traduit cliniquement par une sensation de pesanteur, de gêne, de distension, un météorisme abdominal et des douleurs locales. Le plus souvent, en fait, c'est le malade qui découvre lui-même, en se palpant, la masse tumorale et consulte. En raison du volume en règle très importante de cette masse, il existe rapidement, parfois dès la première observation, des signes de compression de la veine cave inférieure (24).

- Enfin, des manifestations plus rares ont été décrites, elles aussi associées ou non à un syndrome tumoral.
- HUTTER (5) cite un cas de corticosurrénalome avec augmentation de la production d'Aldostérone, se traduisant par une hypertension artérielle, rétention du sodium, hypokaliémie et alcalose.

Cependant, le volume même de la tumeur en comprimant l'artère rénale pouvait entraîner une augmentation physiologique de la sécrétion d'aldostérone, d'où l'impossibilité de définir s'il s'agissait ou non d'une sécrétion d'aldostérone par la tumeur.

D'autres publications ont rapporté des cas d'hypokaliémie en dehors de toute augmentation du taux d'aldostérone (21).

La sécrétion par la tumeur d'hormones comparables à celle ci mais distinctes d'elle aurait été établie rendant compte ici des hypokaliémies constatées.

- Des manifestations hypoglycémiques pourraient parfois être révélatrices. Le mécanisme en est discuté, lié pour certains à la consommation de glucose par la tumeur, pour d'autres à l'élaboration d'insuline par les cellules tumorales. En effet, MÜLLER (11) à propos d'un cas de corticosurrénalome malin révélé par un coma hypoglycémique (11) aurait identifié des granulations de type β dans les cellules tumorales. Ceci permettrait de différencier l'hypoglycémie des corticosurrénalomes malins et celle classiquement observée dans l'ensemble des tumeurs rétropéritonéales. Trois autres cas sont rapportés par WILLIAMS
- Un cas de résistance à l'insuline révélatrice est cité dans la littérature (4).
- LIPSETT (4) signale un cas de polyglobulie "isolée" chez un homme, constatée deux ans avant l'apparition d'une masse tumorale palpable. Rétrospectivement cette polyglobulie a été attribuée à une sécrétion d'androgènes en excès par le corticosurrénalome malin.
- BENETT cite un cas (9) dont la première manifestation a été la rupture intra abdominale de la tumeur.
- Un cas révélé par une hématurie inaugurale est cité, expliquée ultérieurement par la localisation ectopique sous la capsule rénale du corticosurrénalome.
- Un syndrome cave inférieur isolé, révélateur, est rapporté par SAMPLINER (8).

Enfin, dans la plupart des cas, l'état général est relativement bien conservé, et comme dans la plupart des cancers, existent des épisodes fébriles.

Au total, si parfois on est confronté à un tableau endocrinien évocateur, plus souvent en fait les signes en sont discrets, réalisant des formes cliniques incomplètes ou abattardées.

Chez la femme, hirsutisme, acné, constitution récente d'une obésité centripète, ou simple prise de poids, souvent des troubles menstruels entraînent la première consultation.

Chez l'homme, c'est surtout l'apparition d'un acné tardif et des éléments du syndrome tumoral qui constituent la première manifestation.

Dans nos observations, chez notre malade femme ce sont effectivement des manifestations endocriniennes banales à type de troubles menstruels associées à un syndrome tumoral qui ont mené au diagnostic. En revanche, chez le jeune D ; si le syndrome tumoral était aussi impressionnant, la survenue d'une gynécomastie, symptôme exceptionnel, évoquait très fortement une pathologie endocrinienne maligne.

ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

- Le diagnostic de tumeur corticosurrénale peut se poser dans des conditions très différentes selon la clinique, nous l'avons vu.
- Il est évident que lorsque des manifestations endocrinien-
nes sont associées à un syndrome tumoral, le diagnostic de
tumeur de la surrénale est rapidement évoqué ; les examens
complémentaires ont alors, certes, valeur de confirmation,
mais permettent surtout de préciser la malignité de l'affec-
tion, son type et son extension.
- Un tableau endocrinien apparemment isolé à le mérite d'atti-
rer l'attention sur la corticosurrénale, alors qu'un syn-
drome tumoral isolé, à plus forte raison une métastase révé-
latrice, posent le maximum de difficultés et c'est ici que
les examens biologiques, radiologiques, voire la chirurgie
exploratrice se révéleront indispensables.
- Le syndrome biologique, dans la majorité des cas, comprend
essentiellement une augmentation des 17 céto et 17 OH corti-
costéroïdes urinaires, parfois de la cortisolémie, des étu-
des plus détaillées et plus complètes de la sécrétion hormo-
nale peuvent être très utiles, comme nous l'avons vu plus
haut (la discussion de la signification de l'augmentation
des stéroïdes urinaires sera faite au diagnostic différen-
tiel).
- Des troubles de la régulation de la glycémie sont parfois
constatés :
 - . hypoglycémies, pouvant être révélatrices, plus souvent
sous la forme d'un coma que d'accidents mineurs.
C'est en fait très rare.
 - . diabète latent, mis en évidence par la courbe d'huper-
glycémie provoquée, ou diabète patent s'intégrant en
règle à un syndrome de Cushing ou à son ébauche.

En ce qui concerne les examens biologiques standards :

- . Numération - formule sanguine
- . Taux de prothrombine
- . Vitesse de sédimentation
- . Ionogramme sanguin.

Ils sont, le plus souvent dans les limites de la normale. Pourtant des cas avec hypokaliémie ont été publiés (21) on l'a vu et l'origine de cette hypokaliémie a été discutée. Une polynucléose peut aussi être constatée (KELLISTE), et une polyglobulie a constitué une fois le mode révélateur de l'affection (LIPSETT).

Au total, la constatation d'une élévation du taux des stéroïdes urinaires est certes l'argument biologique le plus évocateur, mais ce dosage n'est en règle pratiqué d'emblée, que lorsqu'existent des signes cliniques d'appel de type endocrinien.

sont essentielles

→ Les investigations radiologiques/soit qu'existe un syndrome endocrinien isolé dont il faut prouver la malignité, soit qu'existe une tumeur isolée d'un flanc qu'il faut identifier.

- . Un cliché d'abdomen sans préparation mettrait en évidence une calcification de la surrénale dans 30 % à 40 % des cas (27-28).

Un lavement baryté, un transit gastro-duodénal, presque toujours pratiqués, peuvent être strictement normaux, argument négatif en faveur d'une tumeur rétropéritonéale. Ailleurs, ils témoignent d'une compression extrinsèque des viscères par la tumeur, voire d'un envahissement de ceux-ci.

- . L'urographie intra-veineuse (surtout en perfusion) occupe une place de choix parmi les examens, elle est réalisée assez tôt et permet souvent d'affirmer l'existence et le siège rétropéritonéal de la tumeur. Celle-ci se présente à l'U.I.V. comme une masse sus-rénale abaissant souvent le rein homologue, entraînant au maximum une déformation des calices supérieurs mais n'en-

vahissant pas le parenchyme rénal. Le diagnostic de tumeur sus rénale a ainsi été affirmé à l'U.I.V. dans :

- . 38 cas / 38 par LIPSETT (4)
- . 13 cas / 18 par BENETT (9)
- . 2 cas cités par KOLLIAS (13)
- . 2 cas / 6 par MÜLLER (11)
- . 12 cas / 13 par LEWINSKY (31)

soit un pourcentage de 86 % dans cette série.

La scintigraphie rénale et l'U.I.V. respectivement pratiqués chez nos malades avaient également montré la présence d'une masse sus rénale, l'abaissement du rein correspondant et l'intégrité de ce dernier.

- Les rétropneumopéritoinies sont discutés et ont été surtout pratiqués avant 1970. Pour certains, ils gardent un intérêt considérable, pouvant parfois matérialiser la tumeur ; pour d'autres, il existe trop de faux négatifs [1/3 selon MÜLLER (11)] ce qui en limite l'intérêt pratique.

La sonographie, qui présente pour le malade l'avantage d'être un examen anodin, commence seulement à être utilisée pour la détection des tumeurs rétropéritonéales (16,17). Il semblerait qu'elle puisse constituer une technique d'avenir.

- Actuellement les examens les plus intéressants et les plus riches en renseignements sont les artériographies. Examen trouvant toute son importance quand l'urographie intra veineuse n'a pas été significative.

Dans un premier temps, l'examen comporte une aortographie globale (9,14) Celle-ci précise la localisation tumorale en opacifiant les pédicules nourriciers [un cas est cité par SEMPLINER (8), dans lequel l'aortographie pratiquée après une laparatomie exploratrice blanche a mené au diagnostic en montrant une anomalie unilatérale de la distribution des vaisseaux.]

Dans une série de 14 corticosurrénalomes malins dans lesquels une artériographie avait été pratiquée (14), GINESTIE établit

que "le cathétérisme sélectif des artères à destinée surrénalienne permet en général un diagnostic d'organe atteint mais lorsque le corticosurrénalome déborde la capsule envahissant les organes de voisinage (rein, foie), le diagnostic de tumeur primitive peut être plus difficile". Nous reviendrons sur ces derniers cas au diagnostic différentiel.

On doit noter que si la tumeur est le plus souvent de type vasculaire, elle peut être avasculaire (28). Pour certains une phlébographie surrénale sélective peut être indiquée, en particulier dans ce dernier cas, et ce malgré les difficultés techniques qu'elle comporte et les problèmes liés à l'interprétation des images (28, 29). De même, l'opacification de la veine cave inférieure et la phlébographie sélective rénale permettraient d'apprécier au mieux la taille de la tumeur et l'existence éventuelle d'un envahissement veineux (29).

Enfin, parfois seule, la chirurgie exploratrice associée à l'anatomopathologie peut affirmer le diagnostic [2 cas cités par GINESTIE (14) un cas par KOBLIAS (13)]

Au terme de tous ces examens, le diagnostic de tumeur corticosurrénalienne est souvent posé, ainsi parfois que celui de sa nature néoplasique. Ailleurs ce dernier point ne peut être établi aisément et d'autres investigations seront nécessaires, nous le reverrons au diagnostic différentiel.

Pour nos 2 malades, le diagnostic a été de difficulté inégale, selon qu'apparaissait un syndrome tumoral semblant isolé, ou à l'inverse, associé à une riche symptomatologie endocrinienne.

- Dans la 1^o observation, le syndrome tumoral était au premier plan, les investigations radiologiques (lavement baryté, scintigraphie rénale, artériographie coeliaque) permirent le diagnostic de tumeur rétropéritonéale, mais sa localisation corticosurrénalienne et sa nature maligne ne purent être affirmées qu'au temps chirurgical et anatomopathologique.

- A l'inverse dans la 2° observation, l'association de signes radiologiques (mis en évidence à l'U.I.V. l'artériographie coeliaque et mésentérique supérieure, la cavographie) et de signes biologiques (diabète latent, augmentation des 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes urinaires) entraînèrent le diagnostic pré-opératoire de corticosurrénalome - Le caractère malin de la tumeur pouvant être suspecté dès ce stade sur le taux respectif des 17 céto et 17 OH urinaires, ainsi que sur le volume de la tumeur, fut confirmé par la découverte de métastases hépatiques lors de l'intervention chirurgicale par l'examen anatomo-pathologique.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les problèmes posés vont là aussi être très différents selon le tableau clinique.

Très schématiquement, trois cas se présentent :

- 1/ - Un syndrome endocrinien est associé à un syndrome tumoral.
- 2/ - Le syndrome endocrinien est isolé.
- 3/ - Le syndrome tumoral est apparemment isolé.

- Lorsque sont associés un syndrome endocrinien et un syndrome tumoral, d'emblée s'impose le diagnostic de tumeur de la corticosurrénale, sachant que les adénomes ne sont qu'exceptionnellement assez volumineux pour conditionner un syndrome tumoral.

L'artériographie, si elle est pratiquée pourra souvent reconnaître le caractère malin ou non de la tumeur ; parfois seule l'histologie sera en mesure de trancher. Dans quelques rares cas (2), même à ce niveau la distinction pourra être très délicate.

- Si le syndrome endocrinien est apparemment isolé :

- Un adénome hypophysaire peut parfois être évoqué.

Dans ce cas, outre les caractères cliniques particuliers (mélanodermie en particulier) le syndrome tumoral hypophysaire est mis en évidence par les examens appropriés :

- . freination en règle impossible à la dexaméthasone.
- . radiographie de la selle turcique
- . F.O., campimétrie.
- . dosage de l'A.C.T.H.
.../...

Dans les rares cas où le diagnostic ne peut être posé à l'issue de ces examens, certains ont proposé l'analyse du sang recueilli par cathétérisme de la veine cave en comparant les résultats obtenus aux tests hormonaux classiques (23).

- Si la clinique se résume à un syndrome de Cushing apparemment isolé, le diagnostic d'hyperplasie surrénalienne peut être évoqué. Dans ce cas si l'épreuve de freination classique ou renforcée est possible, il s'agit sûrement d'une hyperplasie, d'autant que dans ce cas existe une réponse explosive des 17 hydroxystéroïdes urinaires à l'A.C.T.H.

Nous avons déjà vu cependant les limites de ce test, compte tenu de réponses, mêmes rares, dans certains cas de cortico-surrénalomes malins.

- Lorsque est réalisé un tableau pur soit de virilisation, soit de féminisation, dans un premier temps c'est une tumeur des gonades qui doit être discutée.

Celles-ci rendent compte en particulier bien plus fréquemment du syndrome de féminisation chez l'homme que le corticosurrénalome.

- Enfin et surtout, le cœur du problème consiste à différencier devant un tableau endocrinien apparemment isolé, adénome et carcinome de la surrénale.

Tous les deux se caractérisent biologiquement en ce que la freination par la dexaméthasone est en règle impossible.

En faveur du carcinome :

- L'épreuve de stimulation est le plus souvent sans effet, quoi qu'il existe des exceptions (9-22) alors qu'en cas d'adénome elle peut augmenter le taux des 17 OH urinaires. Le taux d'A.C.T.H. plasmatique est bas.

En outre, théoriquement, il existe une augmentation mixte du taux des 17 ceto et OH urinaires, mais celui des 17 ceto est beaucoup plus élevé que celui des 17 OH (4), (11) ;

.../...

cette augmentation préférentielle du taux des 17 cetostéroïdes urinaires est retrouvée quel que soit le type du syndrome endocrinien, alors que, en présence d'un adénome, on constate une augmentation préférentielle des 17 OH (11).

- Lorsque persiste à l'issue de ces examens un doute diagnostique sur l'origine d'un syndrome endocrinien apparemment isolé, les investigations radiologiques (U.I.V., artériographie) constituent une aide appréciable. Elles peuvent en effet mettre en évidence, une tumeur de la surrénale, cliniquement imperceptible, et parfois même juger de sa malignité ou de sa bénignité.

Ailleurs seule la chirurgie exploratrice pourra résoudre le problème.

- Le dernier grand cas schématique de discussion diagnostique est celui d'un syndrome tumoral isolé

Dans un premier temps doit être reconnu le siège rétropéritonéal de la tumeur, ce qui d'emblée va poser un problème différent selon le côté droit ou gauche où siège la tumeur.

Les tumeurs droites, les plus fréquentes, sont le plus souvent confondues avec une hépatomégalie et, les tumeurs gauches avec une splénomégalie.

La scintigraphie hépatosplénique alors réalisée, élimine certes souvent ces hypothèses (cas de nos deux observations) mais en particulier lorsque la tumeur siège à droite, il peut arriver que la masse hépatique, refoulée et déformée par la tumeur, en dehors de toute métastase, donne une fausse image pathologique

(1 cas par SEMPLINER (8), 2 cas par GINESTIE)

Dans les 2 cas de corticosurrénalome malin publiés par GINESTIE, non seulement la scintigraphie mais aussi l'artériographie évoquaient un kyste hépatique, et ce n'est qu'à l'intervention que le diagnostic fut redressé.

Le plus souvent, cette première étape franchie, c'est l'U.I.V. (en perfusion) qui va affirmer le siège rétopéri-

tonéal de la tumeur. Et dès ce stade, le corticosurrénalome peut être parfois suspecté sur les critères déjà étudiés dans le chapitre du diagnostic positif.

Des problèmes peuvent se poser ici :

- soit par défaut, l'U.I.V. semblant normale (en particulier si une perfusion n'a pas été réalisée). Il existe un cas cité par SEMPLINER, ou, malgré une U.I.V. normale l'intervention trouvait une tumeur de la taille d'une tête d'enfant.
- soit que ce soit le rein qui paraisse pathologique [entre autres, un cas cité par MÜLLER où le diagnostic d'hypernéphrome avait été posé (11)]

Au total, souvent pourtant, au terme de cet examen, le diagnostic de tumeur rétropéritonéale est posé et, parfois son origine surrénalienne envisagée.

- on a vu que la pratique de pneumo rétro péritoine était discutée - considérée comme un excellent examen par certains [SERFORT (12)] sa valeur est contestée par d'autres [MÜLLER (11)]; en fait le plus souvent, il cède la place à l'artériographie.

Celle-ci certes, affirme souvent le diagnostic, mais peut être difficile à interpréter.

Das une étude basée sur 14 cas, GINESTIE a répertorié les trois erreurs diagnostiques possibles à ce stade.

- " - une artère surrénalienne moyenne considérablement hypertrophiée ne doit pas être confondue avec une artère polaire supérieure, et la masse tumorale mise en évidence rapportée au rein.
- " - Certains corticosurrénalomes très volumineux sont vascularisés par des artères surrénaliennes, mais aussi par des branches artérielles issues de pédicules avoisinants (artère lombaire en particulier), les circulations d'emprunt interdisent alors le diagnostic d'origine de la tumeur".

.../...

Enfin, ce qui a déjà été cité :

" Un corticosurrénalome volumineux peut rester longtemps
" encapsulé, déformer et laminer le parenchyme hépatique
" à son contact, et simuler cliniquement, scintigraphique-
" ment et artériographiquement un kyste hépatique".

Dans les deux observations de GINESTIE où ce diagnostic erroné avait été posé à l'artériographie, le rein droit était abaissé. En comparant alors rétrospectivement à ces 2 cas, 124 hépatomégalies d'étiologies diverses, étudiées artériographiquement, l'auteur ne constate qu'une fois dans cette série, un abaissement significatif du rein droit - celui-ci peut donc être considéré comme un élément essentiel du diagnostic, et sa constatation, doit entraîner pour GINESTIE une opacification de contrôle du pédicule surrénalien droit.

- Au terme de ces examens, le diagnostic de tumeur corticosurrénale est le plus souvent établi, et les dosages de 17 ceto stéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes urinaires confirment le diagnostic dans les formes biologiquement actives. En dehors des cas où au premier examen existent des métastases signant d'emblée la malignité, celle-ci n'est pas toujours évidente.

Elle peut être suspectée sur l'importance du volume de la tumeur. Mais, il est des cas d'exception que le corticosurrénalome malin soit un adénome non sécrétant [une dizaine de cas ont été répertoriés par BÖCHER (15) où les tumeurs d'un diamètre de 12 à 25 cm s'étaient révélées être des adénomes à l'examen anatomo pathologique] .

- Le type de vascularisation objectivée à l'artériographie, est souvent évocateur, mais ne permet pas toujours de trancher, on l'a vu.

Ceci confirme bien la règle déjà énoncée au chapitre d'anatomopathologie, selon laquelle le dernier temps du diagnostic différentiel est toujours histologique.

MODES DE TRAITEMENT

Si tous les auteurs s'accordent pour affirmer que seule, l'exérèse chirurgicale de la tumeur constitue le véritable traitement efficace des corticosurrénalomes malins, l'impossibilité fréquente d'une intervention curatrice en raison des caractères propres, de volume, d'adhérence, d'extension de ces tumeurs, mettent en valeur le rôle d'un agent chimique assez récemment expérimenté : l'op'DDD.

LA CHIRURGIE est en règle toujours tentée, l'abord devant être tel que les deux surrénales puissent être contrôlées sachant la relative fréquence d'une atteinte simultanée des 2 glandes.

La préparation des malades, leur surveillance per et post opératoire est particulièrement importante, en raison de la fréquence de l'aplasie de la surrénale controlatérale.

Dans quelques cas, dans le même temps opératoire que l'exérèse de la tumeur, l'ablation de métastases locales abdominales a pu être pratiquée, et ce, avec un résultat très favorable : deux malades observés par BENETT (9) ont subi en même temps que la resection de la tumeur initiale, celle de métastases hépatiques solitaires, l'un est toujours vivant deux ans après l'intervention sans apparition de nouvelle métastase, l'autre a bénéficié d'une survie de 9 ans et est décédé secondairement à une autre métastase. Ceci a également été souligné par LIPSETT.

En pratique, la chirurgie curative même de la seule tumeur initiale, on l'a vu, est loin d'être toujours possible, notamment en raison de l'envahissement fréquent des gros vaisseaux, et particulièrement de la veine cave inférieure. Par exemple, 18 patients seulement sur 38 de LIPSETT ont pu subir une exérèse satisfaisante, de même, l'importance des lésions chez un de nos deux malades n'avait permis qu'une

chirurgie exploratrice.

Lorsque l'exérèse est possible, dans le cas des corticosurrénalomes biologiquement actifs, on constate le retour à la normale du taux des métabolites hormonaux urinaires, ainsi que la régression, voire la disparition des signes cliniques endocriniens pré-existants.

Lorsque cette chirurgie curatrice n'a pu être réalisée, d'autres modes de traitement doivent bien sûr être envisagés.

LA RADIOTHERAPIE, souvent tentée dans le passé a toujours été décevante aux doses conventionnelles. La majorité des auteurs la considèrent actuellement comme inutile, car pour eux, elle ne modifierait ni la date d'apparition de récurrence ou de métastase, ni le confort de vie du malade.

Cette notion est cependant battue en brèche dans un récent article de LEWINSKY (31). Dans son expérience, la radiothérapie à haute dose a donné de bons résultats dans deux cas de tumeur non sécrétante.

L'unanimité est faite, mais cette fois à l'inverse, sur l'utilité d'un agent chimique récemment utilisé l'op'DDD

Le D.D.D. est un analogue du D.D.T., et, était produit dans l'industrie comme insecticide. Les études toxicologiques de NELSON et WOODART mirent en évidence chez le chien l'atrophie et la nécrose corticosurrénalienne entraînées par l'administration de ce produit.

Dans un deuxième temps CUETO et BROWN montrent que le D.D.D. était un mélange de 2 isomères, le pp'DDD et l'op'DDD et que ce dernier, s'il était responsable de la nécrose de la corticosurrénale du chien était pourtant le moins toxique.

C'est à partir de ces travaux, qu'en 1960 BERGENSTAL traita pour la première fois 18 malades présentant des métastases de corticosurrénalomes malins par l'op'DDD (25).

Ce composé est de formule chimique 1,1 - dichloro-2-(ochlorophényl) - 2 (p - chlorophényl) éthane.

Son mode d'action exact, au niveau des cellules corticosurré-
naliennes n'est pas exactement connu, pourtant, d'après HART,
l'op'DDD entraverait la conversion intramitochondriale de
ch/olestérol en pregnenolone sous la médiation de l'A.C.T.H.,
et, empêcherait de même la 11,3 hydroxylation intramitochon-
driale du 11 déoxycorticostérol. Il diminue également la
production ou l'utilisation à l'intérieur des cellules sur-
rénales de la triphosphopyridine nucléotide réduite.
Cette action suppressive rend compte de l'obligation de
prescrire une thérapeutique substitutive chez les malades
soumis à ce traitement.

Schématiquement l'op'DDD a ses indications :

- si aucune intervention chirurgicale ne peut être
 envisagée ce qui est rare,
- si l'opération pratiquée n'a pu être curatrice,
- enfin, si, à distance de l'intervention, qu'elle ait
 ou non été suivie de l'administration d'op'DDD, se
 manifeste récurrence ou métastase. La reprise du proces-
 sus malin étant en règle dépistée précocement dans
 le cas des tumeurs biologiquement actives, grâce à
 la surveillance mensuelle du taux des 17 OH et des
 ceto stéroïdes urinaires.

Pour certains auteurs, tels HUTTER et KAYOHE (8) - MÜLLER (11)
cette dernière mesure est impérative, d'autres, tel DAVID
L. HOFFMAN (25) en raison de la difficulté des malades à
supporter l'op'DDD ne le prescrivent qu'en présence d'un
processus clinique évolutif évident.

Les effets latéraux de l'op'DDD affectent en effet, le tube
digestif, le système neuro-musculaire et la peau.

- dans 83 % des cas, anorexie, nausées, vomissements et
 diarrhée sont constatés.
- léthargie et somnolence apparaissent chez 1 malade sur 4
 mais disparaissent à la diminution des doses prescrites.

.../...

- étourdissements, vertiges, céphalées sont encore notés, ces derniers semblent survenir sans rapport avec la dose prescrite.
- des rétinopathies toxiques ont pu être également observées (3 malades sur 19 de HOFFMAN) ainsi qu'une fois la constitution d'une cataracte.

Par contre, ni la moelle osseuse, ni le parœchyme hépatique ne semblent devoir être touchés.

Le protocole d'administration a été établi par HUTTER et KAYOHE et n'a pas été modifié par la suite. La dose initiale pour les adultes est de 2 à 6 g par jour, répartis en plusieurs prises ; cette dose de départ est ensuite progressivement augmentée jusqu'à la limite de la toxicité. La dose journalière maximum est de 8 à 10 g. Des effets latéraux sont malheureusement notés dans 90 % des cas. Selon DAVID L. HOFFMAN (25), le traitement doit être d'abord poursuivi pendant 4 à 6 semaines. Dans les cas où manifestement il n'a pas influencé l'évolution de la maladie, il doit être arrêté. Quand un résultat a été constaté, la thérapeutique doit être poursuivie, entrecoupée seulement de brèves interruptions jusqu'à ce qu'aucun progrès ne soit plus constaté.

Dans la série de 138 malades de HUTTER et KAYOHE, on remarque que :

- dans 70 % des cas, le taux des stéroïdes urinaires diminue pendant ce traitement, parfois après un délai de 3 à 4 semaines.
- dans 35 % des cas, il existe une diminution des signes objectifs y compris diminution de la taille de la masse tumorale palpable. On a pu ainsi observer la disparition des métastases pulmonaires, la décroissance de l'intensité des troubles hormonaux et aussi une diminution de la douleur associée à une amélioration de l'état général.

En particulier, on doit relever que dans certains cas où existaient d'emblée des métastases hépatiques des survies supérieures ou égales à 3 ans ont été obtenues sous traite-

ment à l'op'DDD.

En observant le même protocole et les mêmes critères d'observation que HUTTER et KAYOHE, DAVID L. HOFFMAN (25) ne semble pas avoir obtenu des résultats aussi encourageants. Si effectivement pour chacun des 19 malades traités, une diminution du taux des stéroïdes urinaires a été constatée, il n'a été noté de régression tumorale que chez 4 d'entre eux (soit environ 20 %) et une rémission temporaire des signes cliniques endocriniens n'a été observée que chez 2 malades sur 12 (soit environ 15 %).

Au total, il semble bien que l'op'DDD prolonge effectivement la survie des malades agissant en particulier très nettement sur les métastases, mais son intérêt se trouve limité par ses effets latéraux quasi constants.

- Récemment, un nouvel agent thérapeutique a été introduit (10) dans le traitement des tumeurs biologiquement actives. Il s'agit de l'amino glutéthimide, initialement utilisé comme anticonvulsivant.

Il agit en inhibant la synthèse des stéroïdes corticosurrénaux en interférant dans la conversion du cholestérol en pregnenolone, et entraîne alors l'installation d'une hyperplasie corticosurrénale hypophyso dépendante. Ce dernier point rend compte de l'utilité de la drogue.

Des effets favorables ont été notés chez des patients présentant des métastases. Il doit être prescrit à la dose de 0,75 à 2 g par jour. Ses effets latéraux sont discrets, à type d'anorexie, de somnolence, et, réversibles.

Pour LEWINSKY (31) ces cancers devraient en fait être traités comme toute tumeur à haut potentiel malin, en combinant la chirurgie, la radiothérapie et outre l'op'DDD, la combinaison des différents antimitotiques classiques.

Au total, si l'évolution de la maladie peut être modifiée par le traitement, il est évident que les résultats seront d'autant meilleurs que le malade sera le plus précocement et le plus complètement possible traité. Ainsi VON HUVOS a cons-

taté une survie de 7 ans dans le cas d'un corticosurrénalome malin isolé et opéré.

De même le malade de LLPSETT qui présentait une métastase hépatique associée à la tumeur initiale ayant pu être supprimées chirurgicalement a bénéficié d'une survie de 9 ans.

Mais hors de ces cas d'exception, la grande majorité des malades qui ont été opérés puis traités à l'op'DDD ne présentent pas une moyenne de survie bien supérieure à 3 ans.

EVOLUTION

- Evolution clinique

Les corticosurrénales sont des tumeurs hautement malignes, menant rapidement à la mort après la constatation des premiers symptômes.

Le caractère biologiquement actif ou inactif de la tumeur ne semble pas devoir correspondre à une différence d'évolution. Le seul traitement curatif étant l'ablation de la tumeur, celle-ci est tentée chaque fois que l'intervention paraît possible. En effet, dans les cas non traités, la moyenne de vie à partir du premier examen est comptée de 2 à 9 mois - (MAC-FARLANE).

C'est donc en fait l'évolution post chirurgicale qui va être décrite.

Dans les séries de cas publiés avant 1960 :

- la mortalité opératoire est chiffrée à 12 % par RAPPAPORT
 - Dans 38 % des cas opérés on constate un développement très rapide de récurrence ou de métastases (RAPPAPORT).
 - 50 % des patients sont morts moins de 2 ans après l'installation des symptômes.
 - Dans la série de 56 patients de MAC FARLANE, 13 sont vivants à 3 ans et si on exclut la mortalité post-opératoire immédiate, 30 % des patients survivent à 3 ans
 - Sur 38 patients de LIPSETT (4) 18 % sont vivants à 5 ans et 5 % seulement sans métastase ni récurrence.
 - Enfin sur une série de 34 cas répertoriés par HUVOS (6) entre 1935 et 1967, la moyenne de vie à partir de l'apparition des symptômes est de 2,6 ans pour l'homme et 3,3 ans pour la femme.
- Entre 1960, marquant l'apparition de l'op'DDD, et 1970, aucune autre révolution thérapeutique n'intervient.
- Après 1970 l'étude de 2 séries de cas objective ainsi le mode évolutif.

Pour MÜLLER sur 6 malades (11) 3 sont morts en post opératoire.

- . 2 sont morts de métastases avec une survie moyenne de 4 ans et un traitement à l'op'DDD
- . 1 sujet est toujours vivant 2 ans après l'ablation d'une tumeur bilatérale.

Pour BENETT sur 18 malades

- . 1 est mort sans que l'intervention ait pu être tentée.
- . 1 est mort en post-opératoire immédiat.
- . 1 est mort par rupture tumorale.
- . 13 par métastase avec 1 survie de 2 à 9 ans.
- . Les 2 patients restants sont toujours en vie après 4 ans, mais présentent des métastases.

Il semble donc sur ces séries limitées mais plus récentes que la mortalité opératoire soit toujours importante, du même ordre que celle citée par RAPPAPORT en 1952 (12 %).

La survie moyenne actuelle, en fonction de la présentation des résultats et de l'absence de recul ne peut être appréciée avec exactitude.

Pourtant, en fonction des quelques chiffres publiés, elle paraît plus longue et surtout de meilleure qualité qu'auparavant. L'amélioration des techniques chirurgicales et de réanimation, ainsi que l'utilisation de l'op'DDD, rendent compte de ce progrès.

.../...

- Mode d'évolution de la tumeur

Les corticosurrénalomes malins ont un potentiel métastatique très élevé. Les métastases les plus fréquentes, pulmonaires et hépatiques pouvant être révélatrices ou du moins exister dès la première observation du malade et être alors reconnues (chez quatre malades sur 18 de BENETT (9) et 1 sur 6 de MÜLLER (11) - soit environ 20 %). On a déjà vu la fréquence^{relative}/et la localisation des diverses métastases possibles.

La mortalité postopératoire immédiate, chiffrée à 12 %, est de causes diverses :

sont le plus souvent cités : l'obstruction de la V.C.I., un foyer de suppuration locale, un syndrome hémorragique local, un collapsus cardio-vasculaire.

A plus court terme, les causes de la mort sont par ordre de fréquence [LIPSETT (4)] : septicémies G (-), cachexie, thrombose de la V.C.I., hémorragies diffuses, métastases hépatiques, embolies pulmonaires, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale.

Ce mode d'évolution est partiellement modifié par les traitements actuels et notamment par l'op'DDD entraînant souvent une disparition ou du moins une régression des métastases, plus rarement une diminution du volume de la tumeur initiale.

CONCLUSION

→ Nous avons rapporté 2 cas de corticosurrénales malins.

- Le premier concernait une femme de 29 ans.
Elle présentait une volumineuse tumeur gauche, dont l'exérèse pouvait être réalisée. Malgré quoi, le décès de la patiente devait survenir 18 mois après la première consultation, alors qu'une métastase hépatique venait d'être reconnue.
- Le second cas rapporté était celui d'un homme de 28 ans.
L'examen mettait en évidence une tumeur droite associée à un syndrome de féminisation. En raison du volume et des adhérences tumorales, l'intervention ne pouvait consister qu'en une biopsie du corticosurrénalome et en la résection d'une métastase hépatique. Le malade décédait 8 jours après l'intervention dans un contexte septicémique.

Dans les 2 cas le syndrome tumoral était au premier plan des manifestations cliniques initiales.

→ A partir de ces deux observations, une revue de la littérature a été faite permettant de mettre en lumière les points suivants :

- Le caractère toujours sécrétant de la tumeur
Mais la stéroïdogénèse réalisée par celle-ci peut aboutir à des hormones élaborées (glucocorticoïdes, androgènes minéralocorticoïdes ou oestrogènes) ou à l'inverse, par blocage enzymatique, à des stéroïdes hormonaux inactifs. Dans le premier cas la tumeur est dite biologiquement active, dans le second biologiquement inactive.

.../...

- L'intérêt des dosages biologiques pour l'établissement du diagnostic.

En particulier celui des 17 céto stéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes toujours augmentés dans le cas des tumeurs biologiquement actives quel que soit le type de sécrétion.

- L'intérêt de l'artériographie globale d'abord puis sélective - Pouvant parfois seule évoquer le diagnostic, elle permet presque toujours de préciser l'étendue des lésions et d'en apprécier le caractère malin.

- Enfin la conduite thérapeutique :

Elle consiste au mieux en une chirurgie d'exérèse lorsque celle-ci est possible. Sinon en un traitement médical spécifique reposant sur l'op'DDD malgré ses effets latéraux, voire pour certains en une simple chimiothérapie classique.

Ces différents traitements, ne permettent^{en}/fait, dans les meilleurs des cas qu'une rémission; les corticossurénalomes malins se soldent tous, à plus ou moins brève échéance par la mort.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - SYMINGTON "Functionnal Pathology of the Adrenal Gland"
- 2 - DELARUE Précis d'Anatomie Pathologique
- 3 - POLONOWSKI Biochimie Médicale
- 4 - LIPSETT M.B., HERTZ R. et ROSS G.T. Amer. J. Med. 3 S
(1963)
- 5 - HUTTER A.M., KAYOHE D.E. - Adrenal Cortical Carcinome
Results of treatment with op'DDD en 138 patients -
Amer. J. Med. 41 (1966).
- 6 - HUVOS A.G. and al - Cancer 25 - Feb. 70
Adrenal Cortical Carcinoma - Clinicopathologie Study
of 34 cases.
- 7 - MALIK R. and al. - Int. Surg 54 - Nov. 70
Non functioning Adrenocortical Carcinoma
- 8 - SEMPLINER J. and al. Am. Surg. 37 - Juin 71
Non functioning Adrenocortical Carcinoma
- 9 - BENETT A.H. and al - Neoplasm of the Adrenal Gland -
106 - Nov. 71
- 10 - HARISSON J.H. - Hyperplasia and tumors of the Adrenal
Cortex Urol. int. 27 - 1972
- 11 - MÜLLER M and Al. - Diagnosis and treatment of Adreno-
cortical Carcinoma A Study of 6 cases - Schweiz Med.
Wochensh. 100 - 29 aug. 70
- 12 - SERFORTJand Al - Evolution of Adrenal gland neoplasm
in the pneumoretroperitoneum - Radiologe 12 - Nov. 72
- 13 - KOLLIAS G - Hormonally Inactive Adrenal Cortex Carci-
nomas - 2 Urol. Nephrol GS - Sept. 72
- 14 - GINESTIE J.F. and al. - Angiographie diagnosis problems
posed by malignant Corticol Adenomas
J. Radiol. electro med. Nucl. 53 - Déc. 71.
- 15 - BOCHER R and al. - Large Hormonally Inactive Adrenal
Cortical Adenoma Urologie (A) - 12 - Mars 73
- 16 - ENGELHART G.J. - Ultrasonic Diagnostic of Retroperito-
neal process Schweiz Med. Wochensh 101 - 22 May 71.

- 17 - TEMPLETON A.W. et Cl. - Abdominal & Retroperitoneal Sonography Am. J. Roentgend Radium Ther Nucl. Med. 113 dec. 71
- 18 - LEVIN D and al - Arteriography of retroperitoneal masses - Radiology 108 - Sept. 73.
- 19 - S. WALLACH, H. BROWN - Adrenocortical Carcinoma with gynecomastia The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism VI - Aug. 57
- 20 - J. VAGUE - J. BOYER - Les Corticosurrenalomes féminins de l'homme - Annales Endocr. (Paris) T. 31 n° 1 Janv. - Fév. 70.
- 21 - S.M. MILEAU, D. DRAFTA - Le métabolisme des stéroïdes dans le cancer de la surrénale. Annales endocr. (Paris) T.31 - n° 3 - Mai - Juin 70
- 22 - ELLIOT J. RAYFIELD - ACTH Responsive Dexamethasone suppressible Adrenocortical Carcinoma - The New England Journal of Medicine V. 284 n° 18 march. 18 - 1971
- 23 - HAACKE - Hormonanalyse des mittel cava catheter gewonnen Blutes zur Verbesserung der diagnostik der Nebennientumor - Deutsche Medizinische Wochenschrift 8 Feb. 74
- 24 - PRAYE - Une observation d'une monstrueuse tumeur de la surrénale - Lille Medical T18 n°3 - Mars 73
- 25 - DAVID L. HOFFMAN, MD and VERNON R. METTOX, PhD Treatment of Adrenocortical Carcinoma with op'DDD - Medical Clinics of North America Vol. 56 n° 4 - July 72
- 26 - GABRILOVE M.D. - GN NICOLIS MD Feminising Adrenocortical Carcinoma in a man - Cancer Philadelphie Tom. 25 - Janv. 70
- 27 - JOHN M. BEAL "Adrenal Neoplasm " Illinois Medical Journal 48-51 Janv. 70
- 28 - COLAPINTO .., Arteriography of Adrenal Tumors Radiology 100 : 343-50 - Aug. 71

.../...

- 29 - Paul G. KAHN " The Radiologic Identification of
Functioning Adrenal Tumors".
Radiologic Clinics of North America - Aug. 67 - 221 -
30
- 30 - LEONARD R. AXELROD .. "Steroïd Biosynthesis in a
feminizing Adrenal Carcinoma".
J. of. clin Endoc. and Metab. - 1969, 29 : 1481 - 8
- 31 - BERNARD S. LEWINSKY "The Clinical & Pathological
features of "non Hormonal" Adrenocortical tumors" -
Cancer - Mars 1974
- 32 - AXELROD (L-F) - GOLDZIERER (J.W.) - WOOLHEAD -
Steroïd biosynthesis in a feminizing adrenal carcinoma
J. of clin - Endoc. and Metab. 1969, 29, 1481-8

" Par délibération de son conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 Décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

